# This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

# **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

# IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

THIS PACE BLANK LESTION

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/37653 (51) Internationale Patentklassifikation 6: A1 A61K 31/35, 47/44 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Oktober 1997 (16.10.97) (81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/01569 HU, IL, JP, KR, KZ, LK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, (22) Internationales Anmeldedatum: 27. März 1997 (27.03.97) ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). (30) Prioritätsdaten: 9. April 1996 (09.04.96) DE 196 13 972.4 Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER

(DE). (72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GROSSE-BLEY, Michael [DE/DE]; Wolfskaul 10, D-51061 Köln (DE). KUJANEK, Richard [DE/DE]; Wolfskaul 3, D-51061 Köln (DE).

AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen

AKTIENGE-(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).

(54) Title: INJECTION FORMULATIONS OF AVERMECTINS AND MILBEMYCINS BASED ON CASTOR OIL

(54) Bezeichnung: INJEKTIONSFORMULIERUNGEN VON AVERMECTINEN UND MILBEMYCINEN AUF BASIS VON RIZI-NUSÖL

(57) Abstract

Injection formulations of avermectins and milbemycins based on castor oil are disclosed.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen auf Basis von Rizinusöl.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Osterreich	FR	Prankreich	LU	Luxemburg .	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TOO	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Tranidad und Tobago
BJ	Benin	IE	kland	MN	Mongolei	UA	Úkraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG 🚋	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	บร "	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zeatralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	_ ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal 5-		•
CU	Kuba	KZ.	Kasachstan	R	Ruminien		İ
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Pöderation		
DE	Deutschland	u	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dinemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
l			•				

1 Block Broke

10

15

20

# Injektionsformulierungen v n Avermectinen und Milbemycinen auf Basis von Rizinusöl

Die Erfindung betrifft neue Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen in Tiere auf Basis von Rizinusöl.

Injektionsformulierungen von Ivermectin sind bekannt aus EP-A 146 414. Die Formulierungen enthalten ein Lösemittelgemisch aus Propylenglykol und Glycerinformal im Verhältnis 60:40 V/V. Von Propylenglykol ist bekannt, daß es in bestimmten Konzentrationen lokale Unverträglichkeiten hervorrufen kann (siehe Review: B. Kruss, Acta Pharm. Technol. 35(4) (1989) 187-196). Auch kann es zur Ausfällung des wasserunlöslichen Wirkstoffs Ivermectin im Gewebe um die Applikationsstelle kommen. So wurden bei der Anwendung entsprechender Formulierungen deutliche Schwellungen und Gewebeunverträglichkeiten an den Injektionsstellen beobachtet, die sich zum Teil erst nach mehreren Wochen zurückbildeten

Injektionsformulierungen bestimmter Avermectine sind bekannt aus EP-A 393 890. Es handelt sich um ölige Formulierungen auf Basis von Sesamöl und Ethyloleat im Verhältnis 90:10 V/V. Diese Formulierungen sind verträglich, haben aber den Nachteil, daß bei Lagerung im Kühlschrank bei 4°C bereits nach einigen Tagen ein wolkiger Niederschlag entsteht.

Weitere Injektionsformulierungen von Avermectinen sind bekannt aus EP-A 45 655. Die dort beschriebenen Formulierungen enthalten verhältnismäßig hohe Anteile an Emulgatoren und sind zum Teil wenig verträglich.

Injektionsformulierungen von Avermectinen, die Triacetin (Glycerintriacetat) enthalten, sind in EP-A 413 538 beschrieben. In EP-A 535 734 werden Injektionsformulierungen von Avermectinen auf Basis von Triacetin und hydriertem Rizinusöl beschrieben.

Weitere Formulierungen zur Injektion von Milbemycinen und Avermectinen sind in EP-A 525 307 beschrieben. Die Herstellung der Formulierungen erfolgt, indem Glycerintristearat mit dem Wirkstoff geschmolzen und mit einem öligen neutralen Triglycerid vermischt und unter Verwendung von z.B. Methylcellulose und Salzen

emulgiert wird. Die durchschnittliche Partikelgröße in der so erhaltenen Mikroemulsion soll zwischen 25 und 300 µm liegen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen auf Basis von Rizinusöl.

- 5 Die Formulierungen enthalten bevorzugt
  - 1. Wirkstoff 0,1 bis 10 Gew.-%
  - 2. Rizinusöl 15 bis 50 Gew.-%
- Ein oder mehrere Co-Lösungsmittel aus der Reihe pflanzlicher oder synthetischer Fettsäureester ein- oder mehrwertiger Alkohole, aliphatischer oder aromatischer Alkohole, cyclischer Carbonate in Konzentrationen von 30 bis 85 Gew.-%
  - 4. gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen weisen eine hervorragende Löslichkeit für die Wirkstoffe auf.

Die hohe Viskosität von Rizinusöl kann durch Zusatz von mittelkettigen Triglyceriden oder Propylenglykol-octanoat/decanoat oder Ethyloleat auf ein gewünschtes niedrigeres Maß eingestellt werden. Zusätzlich kann durch Addition von kleineren Volumina hydrophiler Lösemittel wie Benzylalkohol, Propylenglykol oder Propylencarbonat unter Beibehaltung eines einphasigen Systems die Löslichkeit des Wirkstoffs verbessert, die Viskosität weiter herabgesetzt und die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs verbessert werden. Die neuen Formulierungen sind außerordentlich gut verträglich und zeigen eine hohe Bioverfügbarkeit.

Die in den erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzten Wirkstoffe sind bekannt.

Avermectine wurden aus dem Mikroorganismus Streptomyces avermitilis als mikrobielle Metabolite isoliert (US-Pat. 4 310 519) und können im wesentlichen als Gemisch, bestehend aus den acht Komponenten A<sub>1a</sub>, A<sub>1b</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1a</sub>, B<sub>1b</sub>,

10

15

B<sub>2a</sub> und B<sub>2b</sub>, auftreten (I. Putter et al. Experentia 37 (1981) S. 963, Birkhäuser Verlag (Schweiz)). Daneben besitzen auch die synthetischen Derivate, insbesondere das 22,23 Dihydroavermectin B<sub>1</sub> (Ivermectin), Interesse (US-Pat. 4 199 569). Milbemycin B-41 D wurde fermentativ aus Streptomyces hygroscopicus isoliert werden (vgl. "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya et al. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), S. 1-98; JP-Pat. 8 378 549; GB 1 390 336).

Die Verwendung der Avermectine, z.B. 22,23 Dihydroavermectinen B<sub>1</sub> (Ivermectin) und Milbemycine als Endoparasitizide ist bekannt und Gegenstand zahlreicher Patentanmeldungen sowie Übersichtsartikel (z.B. Biologische Wirkungen in: "Ivermectin and Abamectin" W. C. Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H. G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) S. 271-339; Chemische Modifikationen in: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), Chapter 3; Cydectin <sup>®</sup> [Moxidectin und Derivate]: G. T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Com-mun. (1987), S. 402-404); EP 423 445-A1) "Doramectin - a potent novel endectozide" A. C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), S. 5-15).

Besonders hervorgehoben seien Avermectine und deren Derivate der allgemeinen Formel (I)

in welcher

20

die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebene Bedeutung haben und X für eine Einfach- oder Doppelbindung zwischen der  $C_{22}$ - und  $C_{23}$ - Position (- $C_{22}R^1$ -X- $C_{23}R^2$ -) stehen kann.

Im Falle einer Doppelbindung befinden sich keine Substituenten  $(R^1, R^2)$  an der  $C_{22}$ - und  $C_{23}$ -Position.

Tabelle 1

5

10

15

20

25

Makrocyclisches Lacton	-C <sub>22</sub> R <sup>1</sup> -X-C <sub>23</sub> R <sup>2</sup> -	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
Avermectin A <sub>la</sub>	-СН=СН-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A <sub>1b</sub>	-СН=СН-	-iso-Pr	-Me
Avermectin A <sub>2a</sub>	-CH <sub>2</sub> -CHOH-	-sec-Bu	-Me
Avermectin A <sub>2b</sub>	-CH <sub>2</sub> -CHOH-	-iso-Pr	-Me
Avermectin B <sub>la</sub>	-CH=CH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B <sub>1b</sub>	-CH=CH-	-iso-Pr	-H
Avermectin B <sub>2a</sub>	-CH <sub>2</sub> -CHOH-	-sec-Bu	-H
Avermectin B <sub>2b</sub>	-CH <sub>2</sub> -CHOH-	-iso-Pr	-H
22,23-Dihydroavermectin B <sub>la</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-sec-Bu	-H
22,23-Dihydroavermectin B <sub>1b</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-iso-Pr	-H
Doramectin	-CH=CH-	-Chx	-H

22,23-Dihydroavermectin B<sub>1</sub> steht für Ivermectin;

sec-Bu = sekundär Butyl; iso-Pr = Isopropyl; Chx = Cyclohexyl; -Me = Methyl

Die Avermectine und 22,23-Dihydroavermectine  $B_1$  (Ivermectin) der allgemeinen Formel (I) werden in der Regel als Gemische eingesetzt. Von besonderem Interesse ist hierbei das Produkt Abamectin, das im wesentlichen die Avermectine  $B_1$  enthält, und deren Hydrierungsprodukte, die 22,23-Dihydroavermectine  $B_1$  (Ivermectin).

Die mit "b" bezeichneten Verbindungen der makrocyclischen Lactone, die in der C<sub>25</sub>-Position einen <u>iso</u>-Propylrest besitzen, müssen nicht notwendigerweise von den "a" Verbindungen, welche eine <u>sec</u>-Butylgruppe in der C<sub>25</sub>-Position haben, ge-

10

trennt werden. Es wird generell das Gemisch beider Substanzen, bestehend aus > 80 % sec-Butylderivat (B<sub>1a</sub>) und < 20 % iso-Propylderivat (B<sub>1b</sub>) isoliert, und kann erfindungsgemäß verwendet werden. Zudem können bei den Stereoisomeren die Substituenten in der C<sub>13</sub>- und C<sub>23</sub>-Position sowohl  $\alpha$ - als auch  $\beta$ -ständig am Ringsystem angeordnet sein, d. h. sich oberhalb oder unterhalb der Molekülebene befinden. In jedem Fall werden alle Stereoisomeren erfindungsgemäß berücksichtigt.

Besonders genannt seien die Milbemycine. Die Milbemycine haben die gleiche makrolide Ringstruktur wie die Avermectine oder 22,23-Dihydroavermectine  $B_1$  (Ivermectin), tragen aber keinen Substituenten (d.h. fehlendes Oleandrose-Disaccharidfragment) in Position 13 ( $R^5$  = Wasserstoff).

Beispielhaft seien als Milbemycine aus der Klasse der macrocyclischen Lactone die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (II) genannt

15 in welcher

die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> die in der nachfolgenden Tabelle 2 angegebene Bedeutung haben:

Tabelle 2

10

Makrocyclisches Lacton	R <sup>1</sup>	R²	R³	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
Milbemycin B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
Nemadectin	-Н	-ОН	Me Me	-Н	-Н
Moxidectin	-H	=N-O-Me	Me Me	-Н	-Н

iso-Pr = Isopropyl

Ganz besonders hervorgehoben seien die Wirkstoffe

Avermectin B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub> (Ivermectin),
22,23-Dihydroavermectin B<sub>1a</sub>/B<sub>1b</sub> (Ivermectin),
Doramectin,
Moxidectin.

Die Wirkstoffe liegen in den erfindungsgemäßen Formulierungen in Konzentrationen von 0,1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt von 0,5-5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1-2 Gew.-% vor.

Das in den erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzte Rizinusöl ist bekannt. Es wird hier in Konzentrationen von 15 bis 50 Gew.-% verwendet.

Die in den erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzten Colosungsmittel sind bekannt.

Geeignete pflanzliche oder synthetische Fettsäureester mehrwertiger Alkohole (Öle) sind Fettsäuretriglyceride, vorzugsweise Fettsäuretriglyceride mit mittlerer Kettenlänge. Besonders eignen sich neutrale Öle, wie neutrale Pflanzenöle, und

10

15

20

25

30

35

insbesondere fraktionierte Kokosnußöle, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Miglyol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu erneut auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 808 bis 809, (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Hierzu gehören beispielsweise: Miglyol 810: Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnußöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit  $C_6$  maximal 2 %,  $C_8$  etwa 65 bis 75 %,  $C_{10}$  etwa 25 bis 35 % und C<sub>12</sub> maximal 2 % auf, hat eine Säurezahl von etwa 0,1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 340 bis 360 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 1. Miglyol 812: Hierbei handelt es sich um ein fraktioniertes Kokosnußöl, das Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure enthält und ein Molekulargewicht von etwa 520 hat. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit  $C_6$  maximal 3 %,  $C_8$  etwa 50 bis 65 %,  $C_{10}$  etwa 30 bis 45 % und  $C_{12}$  maximal 5 % auf, hat eine Säurezahl von etwa 0,1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 330 bis 345 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 1. Miglyol 818: Triglyceride von Caprylsäure, Caprinsäure und Linolensäure mit einem Molekulargewicht von etwa 510. Es weist eine Fettsäurezusammensetzung mit  $C_6$  maximal 3 %,  $C_8$  etwa 45 bis 60 %,  $C_{10}$  etwa 25 bis 40 %,  $C_{12}$  etwa 2 bis 5 % und  $C_{18:1}$ etwa 4 bis 6 auf, hat eine Säurezahl von etwa 0,2, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 315 bis 335 und verfügt über eine Iodzahl von maximal 10. Captex 355<sup>(1)</sup>: Triglycerid von Caprylsäure und Caprinsäure. Dieses Triglycerid weist einen Fettsäuregehalt an Capronsäure von etwa 2 %, an Caprylsäure von etwa 55 % und an Caprinsäure von etwa 42 % auf. Es hat eine Säurezahl von maximal 0,1, weist eine Verseifungszahl von maximal etwa 325 bis 340 auf und verfügt über eine Iodzahl von maximal 0,5. Ferner sind auch Triglyceride von Caprylsäure und Caprinsäure geeignet, wie die unter der Warenbezeichnung Myritol bekannten und im Handel erhältlichen Produkte, wozu beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 834 (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Das hierzu gehörende Produkt Myritol 813 hat eine Säurezahl von maximal 1, weist eine Verseifungszahl von etwa 340 bis 350 auf und verfügt über eine Iodzahl von etwa 0,5.

Weiter geeignet sind: Monoglyceride, Diglyceride und Mono/Di-Glyceride, insbesondere Veresterungsprodukte von Caprylsäure oder Caprinsäure mit Glycerin. Bevorzugte Produkte dieser Klasse sind beispielsweise die Produkte, welche Monoglycerid und Diglyceride von Caprylsäure/Caprinsäure enthalten oder daraus im wesentlichen oder praktisch bestehen, und solche Produkte sind im Handel unter

10

15

20

25

30

der Warenbezeichnung Imwitor erhältlich, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 645 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Ein besonders geeignetes Produkt aus dieser Klasse für die Anwendung in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist das Produkt Imwitor 742, bei dem es sich um ein Veresterungsprodukt aus einem Gemisch von etwa 60 Gewichtsteilen (ppw) Caprylsäure und etwa 40 Gewichtsteilen (ppw) Caprinsäure mit Glycerin handelt. Imwitor 742 ist gewöhnlich eine gelbliche kristalline Masse, die bei etwa 26°C flüssig ist. Es weist eine Säurezahl von maximal 2 auf, hat eine Iodzahl von maximal 1, verfügt über eine Verseifungszahl von etwa 235 bis 275, enthält etwa 40 bis 50 % Monoglyceride, verfügt über einen Gehalt an freiem Glycerin von maximal 2 %, hat einen Schmelzpunkt von etwa 24 bis 26°C, enthält nichtverseifbare Bestandteile von maximal 0,3 % und verfügt über eine Peroxidzahl von maximal 1.

Sorbitanfettsäureester der verschiedensten bekannten Arten, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Span im Handel erhältlich sind, und hierzu gehören beispielsweise Sorbitanmonolaurylester, Sorbitanmonopalmitylester, Sorbitanmonostearylester, Sorbitantristearylester, Sorbitanmonooleylester und Sorbitantrioleylester, und hierzu wird beispielsweise auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1139 bis 1140 (1989) von Fiedler verwiesen.

Pentaerythritfettsäure und Polyalkylenglykolether, wie Pentaerythritdioleat, Pentaerythritdestearat, Pentaerythritmonolaurat, Pentaerythritpolyglykolether und Pentaerythritmonostearat und auch Pentaerythritfettsäureester, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 923 bis 924 (1989) von Fiedler verwiesen wird.

Monoglyceride, wie Glycerinmonooleat, Glycerinmonopalmitat und Glycerinmonostearat, wie sie beispielsweise unter den Warenbezeichnungen Myvatex, Myvaplex und Myverol bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 836 (1989) von Fiedler verwiesen wird, und acetylierte, beispielsweise monoacetylierte und diacetylierte, Monoglyceride, wie sie beispielsweise unter der Warenbezeichnung Myvacet bekannt und im Handel erhältlich sind, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 835 (1989) von Fiedler verwiesen wird.

Mono- und Difettsäureester von Propylenglykol, wie Propylenglykoldicaprylat, Propylenglykoldilaurat, Propylenglykolhydroxystearat, Propylenglykolisostearat, Propylenglykollaurat, Propylenglykolricinoleat, Propylenglykolstearat und der-

15

gleichen, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seiten 1013 ff. (1989) von Fiedler hingewiesen wird. Besonders bevorzugt ist Propylenglykolcaprylsäure-caprinsäurediester, der unter der Warenbezeichnung Miglyol 840 bekannt und im Handel erhältlich ist, wozu auf Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, Seite 809 (1989) von Fiedler verwiesen wird. Miglyol 840 hat einen Fettsäuregehalt von  $C_6$  maximal etwa 3 Prozent,  $C_8$  etwa 65 bis 80 Prozent,  $C_{10}$  etwa 15 bis 30 Prozent und  $C_{12}$  maximal 3 Prozent, und weist eine Säurezahl von maximal 0,1, eine Verseifungszahl von etwa 320 bis 340 und eine Iodzahl von maximal 1 auf.

Weitere geeignete Produkte dieser Klasse sind Capmul MCT<sup>(1)</sup>, Captex 300<sup>(1)</sup>, Captex 800<sup>(1)</sup>, Neobee M5<sup>(2)</sup> und Mazol 1400<sup>(3)</sup> Imwitor<sup>(4)</sup>

- (1) = Capital City Products, P.O.Box 569, Columbus, OH, V.St.A.
- (2) = Stepan, PVO Dept., 100 West Hunter Ave., Maywood, NJ 07607, V.St.A.
- (3) = Mazer Chemicals, 3938 Porett Drive, Gurnee, IL, V.St.A,
- (4) = Hūls AG, 14370 Mari, Deutschland

Weitere Colösungsmittel sind Benzylalkohol, der gleichzeitig als Konservierungsmittel dienen kann, Alkohole wie Ethanol, Glykol, Glycerin, cyclische Carbonate wie Propylencarbonat. Die Colösungsmittel liegen in Konzentrationen von 30-85 Gew.-%.

- Weitere Zusätze sind Stabilisatoren wie Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT) oder Propylgallat von insgesamt bis zu 1000 ppm. Besonders geeignete Stabilisatorkombinationen und -konzentrationen sind z.B. 100 ppm BHA oder 100 ppm BHA plus 150 ppm Propylgallat oder 200 ppm BHA plus 100 ppm Propylgallat.
- Die Viskosität der erfindungsgemäßen Formulierungen liegt zwischen 25 bis 60 mPa.s (20°C), bevorzugt zwischen 30 bis 55 mPa.s (20°C), besonders bevorzugt zwischen 35 und 51 mPa.s (20°C).

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Anmerkung:

1 % M/V heißt z.B. 10 mg Wirkstoff in 1 ml Lösung.

PCT/EP97/01569

#### Beispiel 1

Miglyol® 812 Miglyol® 812 a) q.s.100 % V/V q.s. 100 % V/V Rizinusöl 20 % V/V Rizinusöl 20 % V/V Benzylalkohol 2 % V/V Benzylalkohol 2 % V/V Ivermectin 1 % M/V Ivermectin 2 % M/V Dichte: 0,954 g/ml Dichte: 0,956 g/ml Viskosität: 48 mPa.s bei Viskosität: 48 mPa.s bei 20°C 20°C 95 mPa.s bei 105 mPa.s bei 5°C 5°C

#### Beispiel 2

Miglyol® 812 Miglyol® 812 a) q.s.100 % V/V b) q.s.100 % V/V Rizinusöl 20 % V/V Rizinusöl 20 % V/V Propylencarbonat 3 % V/V Propylencarbonat 3 % V/V Benzylalkohol 2 % V/V Benzylalkohol 2 % V/V Ivermectin 1 % M/V Ivermectin 2 % M/V Dichte: 0,962 g/ml Dichte: 0,964 g/ml Viskosität: 42 mPa.s bei Viskosität: 44 mPa.s bei 20°C 20°C 91 mPa.s bei 97 mPa.s bei 5°C 5°C 🛪

5°C

#### Beispiel 3

Miglyol® 812 Miglyol® 812 a) q.s. 100% V/V b) q.s. 100 % V/V Rizinusöl 20 % V/V Rizinusöl 20 % V/V · 1 % M/V **Ivermectin** Ivermectin 2 % M/V Dichte: 0,952 g/ml Dichte: 0,954 g/ml Viskosität: 51 mPa.s bei Viskosität: 51 mPa.s bei 20°C 20°C 105 mPa.s bei 117 mPa.s bei 5°C 5°C

#### Beispiel 4

Miglyol® 812 Miglyol® 812 a) q.s. 100 % V/V b) q.s. 100 % V/V Rizinusöl 35 % V/V Rizinusöl 35 % V/V Ivermectin 1 % M/V Ivermectin 2 % M/V Dichte: 0,939 g/ml Dichte: 0,941 g/ml Viskosität: Viskosität: 38 mPa.s bei 42 mPa.s bei 20°C 20°C 75 mPa.s bei 76 mPa.s bei

5°C

#### Beispiel 5

Ethyloleat a) q.s. 100 % V/V b) Ethyloleat q.s. 100 % V/V Rizinusöl 45 % V/V Rizinusöl 45 % V/V Ivermectin 1 % M/V Ivermectin 2 % M/V Dichte: 0,916 g/ml Dichte: 0,918 g/ml Viskosität: 40 mPa.s bei Viskosität: 49 mPa.s bei 20°C 20°C 91 mPa.s bei 98 mPa.s bei 5°C 5°C

#### Beispiel 6

a)	Miglyol® 840	q.s.100 % V/V b)	Miglyol <sup>®</sup> 840	q.s 100 % V/V
	Rizinusöl	35 % V/V	Rizinusöl	35 % V/V
	Propylenglykol	5 % V/V	Propylenglykol	5 % V/V
	Benzylalkohol	5 % V/V	Benzylalkohol	5 % V/V
	Ivermectin	1 % M/V	Ivermectin	2 % M/V
	Dichte:	0,952 g/ml	Dichte:	0,954 g/ml
	Viskosität:	36 mPa.s bei 20°C	Viskosität:	38 mPa.s bei
		76 mPa.s bei 5°C		81 mPa.s bei 5°C

#### Beispiel 7

a) Ethyloleat

q.s. 100 % V/V

Rizinusöl

40 % V/V

Propylenglykol

5 % V/V

Benzylalkohol

5 % V/V

Ivermectin

1 % M/V

Dichte:

0,926 g/ml

Viskosität:

34 mPa.s bei 20°C

70 mPa.s bei 5°C

#### Beispiel 8

a) Miglyol® 840

q.s. 100 % V/V

Rizinusöl

35 % V/V

Benzylalkohol

20 % V/V

**Ivermectin** 

1 % M/V

Dichte:

0,965 g/ml

Viskosität:

28 mPa.s bei 20°C

56 mPa.s bei 5°C

#### 5 Beispiel 9

a) Miglyol® 840

q.s. 100 % V/V

Rizinusöl

35 % V/V

Propylencarbonat

10 % V/V

Benzylalkohol

5 % V/V

Ivermectin

1 % M/V

WO 97/37653 PCT/EP97/01569

- 15 -

Dichte:

0,975 g/ml

Viskosität

27 mPa.s bei 20°C

53 mPa.s bei 5°C

#### Beispiel 10

- 5

a) Imwitor® 408

q.s. 100 % V/V

Rizinusöl

30 % V/V

**Ivermectin** 

1 % M/V

Dichte

0,953 g/ml

Viskosität

30 mPa.s bei 20°C

66 mPa.s bei 5°C

Imwitor<sup>®</sup> ist ein Markenname der Hüls AG. Bei Imwitor<sup>®</sup> 408 handelt es sich um 1,2-Propandiol-mono-dicaprylat (INCI (CTFA)-Bezeichnung). Laut vorläufiger Produktinformation enthält Imwitor<sup>®</sup> 408 ca. 10 % freies Propylenglykol und ca. 50 % Monoglyceride. Es zeigt ein hohes Lösungsvermögen für Ivermectin (>20 % M/V).

Allgemeine Herstellvorschrift für die Beispiele 1 bis 10 als sterile Lösungen zur Injektion:

. خوش

Die Formulierhilfsstoffe werden in einen Edelstahlbehälter eingewogen und unter Rühren homogenisiert. Unter weiterem Rühren wird das Ivermectin eingebracht. Die Mischung wird auf 40 bis 50°C erwärmt, um die Auflösung des Wirkstoffs zu beschleunigen (möglichst unter Stickstoffbegasung). Nach vollständiger Auflösung wird bei gleicher Temperatur über ein 0,22 μm Filter sterilfiltriert (in der Regel wird ein 0,45 μm oder 1 μm Filter vorgeschaltet). Es folgt aseptische Abfüllung in Braunglassflaschen.

Die so hergestellten Formulierungen sind bei der Anwendung am Rind hervorragend verträglich. Sie sind außerdem über mindestens 6 Wochen bei Temperaturen zwischen 4°C und 60°C lagerstabil.

#### <u>Patentansprüche</u>

- 1. Injektionsformulierungen von Avermectinen und Milbemycinen auf Basis von Rizinusöl.
- Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie
   folgende Zusammensetzung haben:
  - 1. Wirkstoff 0,1 bis 10 Gew.-%
  - 2. Rizinusöl 15 bis 50 Gew.-%
  - Co-Lösungsmittel aus der Reihe pflanzlicher oder synthetischer Fettsäureester ein- oder mehrwertiger Alkohole, aliphatischer oder aromatischer Alkohole, cyclischer Carbonate in Konzentrationen von 30 bis 85 Gew.-%
    - 4. gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe.
- Formulierungen gemäß Anspruch 1 der folgenden Zusammensetzung:
   0,1 bis 10 % M/V eines Avermectins oder Milbemycins in einem Lösungsmittel bestehend aus 15 bis 50 % V/V Rizinusöl, sowie 30 bis 85 % V/V eines mittelkettigen Triglycerids und/oder Propylenglykol-octanoat/decanoat und/oder Ethyloleat und 0 bis 30 % V/V eines oder eines Gemisches aus den Lösungsmitteln Benzylalkohol, Propylenglykol oder Propylencarbonat, sowie gegebenenfalls bis zu 1000 ppm Stabilisatoren.
- 4. Formulierungen gemäß Anspruch 1 der folgenden Zusammensetzung:
  20 bis 45 % V/V Rizinusöl, 45 bis 80 % V/V mittelkettige Triglyceride
  oder Propylenglykol-octanoat/decanoat oder Ethyloleat und 0 bis 20 % V/V
  Benzylalkohol, 0 bis 10 % V/V Propylenglykol oder Propylencarbonat
  sowie gegebenenfalls bis zu 500 ppm Stabilisatoren.
- Verfahren zur Herstellung der Formulierungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff mit Rizinusöl mischt und die Colösungsmittel zufügt oder, daß man den Wirkstoffein einer Mischung aus Rizinusöl und den Colösungsmitteln auflöst.

PCT/EP97/01569

6. Verwendung von Rizinusöl zur Herstellung einer Formulierung gemäß Anspruch 1.

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr 1al Application No PCT/EP 97/01569

			1/LF 3//01303
A. CLASS IPC 6	A61K31/35 A61K47/44		
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national c	lassification and IPC	
B. FIELD	S SEARCHED		
Minimum of IPC 6	documentation searched (classification system followed by classification $A61K$	fication symbols)	
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent	hat such documents are included	in the fields searched
Electronic	data base consulted during the international search (name of data	base and, where practical, search	terms used)
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of ti	ne relevant passages	Relevant to claim No.
х	EP 0 303 933 A (BAYER AG) 22 Fe see claim 1 see page 8, line 31 - line 32 see page 8, line 37 - page 9, 1	•	1-6
A	WO 94 08566 A (MICRO VESICULAR April 1994 see claims 1,7,8,13-15	SYSTEMS) 28	1,6
Furt	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family member	s are listed in annex.
"A" docume consider filing d "L" docume which in citation "O" docume other n "P" docume	int which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another a or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	or pronty date and not in cited to understand the pri invention.  "X" document of particular relication of particular relication of particular relication to be considered to in document is combined with the com	d or cannot be considered to when the document'is taken alone evance; the claimed invention to the claimed invention to the claimed invention the hone or more other such document of the common of th
	actual completion of the international search  July 1997	Date of mailing of the inter	
		<del></del>	. 3/
· verific Elife (II)	saling address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2  NL - 2280 HV Ripwijk  Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  Fax: (+31-70) 340-3016	Ventura Ama	t, A

1

#### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern al Application No PCT/EP 97/01569

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 303933 A	22-02-89	DE 3727648 A AU 2114088 A JP 1068378 A US 4916120 A	02-03-89 23-02-89 14-03-89 10-04-90
WO 9408566 A	28-04-94	AU 5330294 A US 5510117 A	09-05-94 23-04-96

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interna des Aktenzeichen
PCT/EP 97/01569

			·
A. KLASS IPK 6	IFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K31/35 A61K47/44		
Nach der In	sternationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen K	lassifikation und der IPK	······································
	RCHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 6	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb A61K	ole )	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sc	oweil diese unter die recherchierten Gebiete	: fallen
Wahrend de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	iame der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegrife)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angat	ne der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
x	EP 0 303 933 A (BAYER AG) 22.Febr siehe Anspruch 1 siehe Seite 8, Zeile 31 - Zeile 3 siehe Seite 8, Zeile 37 - Seite 9 23	32	1-6
A	WO 94 08566 A (MICRO VESICULAR SY 28.April 1994 siehe Ansprüche 1,7,8,13-15	'STEMS)	1,6
	itere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu sehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besonder  A* Veröff aber s  E* ålteres Anma  *L* Veröff schen ander soll o ausge  *O* Veröff eine 8  *P* Veröff dem 8	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : fentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, micht als besonders bedeutsam anzuschen ist.  Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen ildedanim veröffentlicht worden ist. fentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ein im Recherchenbericht genamnten Veröffentlichungsdatum einer der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) fentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Bemitzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	T Spätere Veröffentlichung, die nachsien oder dem Priontättdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern in Erfindung zugrundeliegenden Prinzips Theorie angegeben ist.  "X' Veröffentlichung von besonderer Bede kam allein aufgrund dieser Veröffentlichter Tätigkeit berühend betre "Y" Veröffentlichtung von besonderer Bede kam nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröffentlichung im Veröffentlichungen dieser Kategone in diese Verbindung für einen Fachmann "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselbt Absendedstum des internationalen Re	nt worden ist und mit der ur zum Verstündrus des der oder der ihr zugrundeliegenden utung, die beanspruchte Erfindung ichtig nicht als neu oder auf ichterwerden utung, die beanspruchte Erfindung kest berühend betrachtet i einer oder mehreren anderen o Verbindung gebracht wird und naheliegend ist en Patentfamilie ist
Name und	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 3818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rajswijk T.J. (231.70) 140.7040 T.V. 21.651 een pl	Bevollmachtigter Bediensteter	
]	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A	

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interr ales Aktenzeichen
PCT/EP 97/01569

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 303933 A	22-02-89	DE 3727648 A AU 2114088 A JP 1068378 A US 4916120 A	02-03-89 23-02-89 14-03-89 10-04-90
WO 9408566 A	28-04-94	AU 5330294 A US 5510117 A	09-05-94 23-04-96